UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1969 N° ~~666~~ 86

LE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON

PROBLEMES NOSOLOGIQUES ET ETIOLOGIQUES

(A propos de neuf observations d'enfants)

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1969

PAR

Dominique VIRENQUE-SOLER

Externe des Hôpitaux

Membres de Jury

MM.	SOREL	*Président*
	BAZEX	
	PASQUIE	*Assesseurs*
	DALOUS	
	REGNIER	*Suppléant*

Centre d'Editions de l'A.G.E.T.

LE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON
PROBLEMES NOSOLOGIQUES ET ETIOLOGIQUES

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1969 N° 668

LE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON

PROBLEMES NOSOLOGIQUES ET ETIOLOGIQUES

(A propos de neuf observations d'enfants)

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1969

PAR

Dominique VIRENQUE-SOLER

Externe des Hôpitaux

Membres de Jury

MM. SOREL	*Président*
BAZEX	
PASQUIE	*Assesseurs*
DALOUS	
REGNIER	*Suppléant*

Centre d'Editions de l'A.G.E.T.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-FRERE

A MON PERE

A MA MERE

A MON MARI

A MES FILS, OLIVIER ET BRUNO

A MES SŒURS ET A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MA BELLE-FAMILLE

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture

Officier de la Légion d'honneur

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la Présidence de cette Thèse.

Vous nous avez toujours accueilli avec la plus grande bienveillance.

Veuillez agréer ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAZEX

Professeur de Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques
Dermatovénérologue des Hôpitaux

Qui a bien voulu accepter de juger notre travail.

Nous le remercions pour l'aide qu'il nous a apportée dans sa réalisation.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PASQUIE

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie
Chirurgien des Hôpitaux

Il a su reporter sur nous l'attachement qui le lie à notre belle-famille.

Son accueil est toujours des plus bienveillants.

Nous le remercions d'avoir bien voulu siéger à notre Jury de Thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DALOUS

Maître de Conférences, Agrégé de Pédiatrie

Avec toute notre gratitude pour la gentillesse que vous nous avez toujours manifestée.

Nous vous exprimons notre reconnaissance pour votre enseignement que vous savez toujours rendre agréable.

MONSIEUR LE PROFESSEUR REGNIER

Maître de Conférences, Agrégé de Pédiatrie

Nous le remercions de sa présence parmi nos juges.

Qu'il veuille croire à notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. DEGOY

Ancien Chef de Clinique Médicale Infantile
Médecin Assistant des Hôpitaux

Qui nous a fait l'honneur de nous confier cinq observations de jeunes malades.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. PARANT

Ancien Chef de Clinique Dermatologique
Attaché des Hôpitaux

Dont l'accueil a toujours été bienveillant et qui nous a aidé de ses conseils dans la réalisation de cette Thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. BEZY

Ancien Chef de Clinique Médicale Infantile

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse. Nous vous en remercions.

Vous êtes toujours pour nous un conseiller très écouté.

Nous souhaiterions pouvoir bénéficier encore de vos qualités d'enseignant.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BARDIER

A TOUS NOS MAITRES

DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A TOUS LES MEMBRES DES SERVICES

DE MEDECINE INFANTILE

ET DE PEDIATRIE

A TOUS NOS AMIS

PLAN

— Historique.

— Premiere Partie :
Etude Clinique du syndrome de Stevens-Johnson.

— Deuxieme Partie :
Problèmes Nosologiques

- Syndrome de Stevens-Johnson et Erythème Polymorphe
- Syndrome de Stevens-Johnson et Syndrome de Lyell
- Conclusion de la deuxième partie. Histologie.

— Troisieme Partie :
Problèmes étiologiques et étude bibliographique

- Facteurs Favorisants
- Facteurs Déterminants : Maladie par Hypersensibilité
  Maladie infectieuse autonome

— Qatrieme Partie :
Observations
Discussion des observations.

— Conclusion.

HISTORIQUE

Le syndrome observé en 1922 par deux pédiatres américains, STEVENS et JOHNSON, *était depuis longtemps déjà, décrit dans les traités de dermatologie du vieux continent, sous des noms variés.*

Dès 1860, BAZIN *notait l'association à son hydroa vésiculeux de lésions muqueuses.* ALIBERT, *à la même époque, avait décrit des formes particulières à prédominance muqueuse et* FUSH, *en 1876, parlait d'un syndrome muco-cutanéo-oculaire.*

En 1866, F. VON HEBRA *a fait la synthèse de ces diverses manifestations érythémato-papulo-vésiculeuses sous le nom d'érythème polymorphe. Il considère cette affection comme spécifique, infectieuse, mais à germe encore inconnu.*

Simultanément, KAPOSI *publie une observation comparable avec atteinte des muqueuses,*

D'autres auteurs ont décrit séparément des affections semblables sous des vocables différents. ce qui amène une grande confusion.

C'est alors qu'en 1917 Henri RENDU, *dans une communication à la Réunion médico-chirurgicale de la Quatrième Armée à Amiens, communique la première observation d'une série de dix cas, que son élève* Pierre BERHO *réunit dans sa thèse « Sur une affection fébrile à signes cutanéo-muqueux multiples ».* Noël FIESSINGER *revient sur sa description avec* Henri RENDU *à propos d'une observation à localisation uniquement muqueuse et, en 1923 il propose à la société de médecine des hôpitaux de Paris, de désigner cette entité nosologique nouvelle sous le nom « d'Ectodermose érosive pluri-orificielle ».*

C'est dire les nombreuses observations antérieures, et ainsi, bien que les noms de STEVENS *et* JOHNSON *aient prévalu, il semble qu'il aurait été aussi préférable de laisser à ce syndrome le nom proposé par* FIESSINGER *et* RENDU *d'« Ectodermose érosive pluri-orificielle ».*

Quoi qu'il en soit, en 1922, à propos de deux observations chez des enfants de 7 et 8 ans, STEVENS *et* JOHNSON *décrivaient « une fièvre éruptive nouveelle avec stomatite et ophtalmie ». Ces deux auteurs devaient insister d'ailleurs sur le caractère pluri-orificiel de l'éruption.*

En effet, l'étude clinique que nous allons envisager maintenant va nous montrer une affection associant à

une eruption bulleuse de toute les muqueuses, une éruption cutanée polymorphe et des signes généraux sévères.

PREMIERE PARTIE

ETUDE CLINIQUE
DU
SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON

ETUDE CLINIQUE

L'ectodermose érosive pluriorificielle est une maladie des trois premières décades de la vie.

Elle comprend sur le plan clinique :

— Une éruption cutanée diffuse et polymorphe,
— Une atteinte de toutes les muqueuses,
— Des signes généraux sévères.

Le début

de cette affection va se présenter selon deux modes :

— Soit des signes banaux, avec troubles digestifs, arthralgies, myalgies parfois s'installent progressivement en trois, quatre jours;
— Soit la maladie revêt le tableau d'un syndrome infectieux aigu avec pneumopathie.

Nous verrons d'ailleurs que tel ou tel mode de début peut être un argument en faveur de telle ou telle étiologie.

La période d'état

se constitue rapidement : les éléments essentiels du syndrome se précisent et le diagnostic devient alors évident à qui a vu un seul cas de cette affection; l'éruption cutanéo-muqueuse apparaît souvent accompagnée d'autres manifestations viscérales.

a) *Les signes généraux* sont souvent importants : Température élevée, prostration ou agitation, asthénie intense.
b) *Les lésions cutanées* développées de manière symétrique sont souvent la première manifestation clinique de ce syndrome. Mais elles peuvent également manquer et la maladie réalisera une forme muqueuse pure.

Cette éruption peut être plus ou moins marquée, mais elle est le plus souvent généralisée à toutes les parties du corps prédominant aux membres, au thorax, à la face.

Elle est caractérisée par son polymorphisme :

En effet, les éléments sont variables dans leur aspect et dans leur nombre. On va pouvoir observer des éléments différents voisins les uns des autres :

— des taches érythémateuses, des érythèmes en nappe;
— Des papules, des plaques urticariennes;
— et surtout des vésicules et des bulles : plus

ou moins volumineuses, tendues ou flasques, contenant un liquide clair.

Elles apparaissent presque simultanément au niveau des éléments précédents, entourées d'une zone rouge violacée, réalisant parfois des aspects de cocarde véritable (bulle, zone rouge violacée, zone érythémateuse ou bien bulle, zone violacée, bulle circulaire, zone érythémateuse). Elles sont parfois plus volumineuses aux extrémités, en particulier aux paumes et aux plantes, soulevant la couche cornée sous un érythème diffus.

Il n'y a pas de signe de NIKOLSKI.

Il faut insister encore sur le caractère souvent hémorragique de cette éruption.

Les bulles vont ensuite faire place à des exulcérations et vont être recouvertes de croûtes noirâtres.

Cette éruption évolue par poussées lorsque la thérapeutique ne vient pas en interrompre le cours. Sa durée totale pouvant s'étaler sur deux à trois semaines. Les complications infectieuses prolongeaient autrefois ce délai.

c) Simultanément ou peu après, une *atteinte diffuse de toutes les muqueuses*, élément essentiel du syndrome, peut être notée.

Cet énanthème est fait de rougeurs diffuses et de bulles qui, après rupture, laissent des érosions douloureuses à l'origine de troubles fonctionnels importants. Ces érosions sont ensuite recouvertes de membranes blanchâtres ou de croûtes.

On note essentiellement :

— Une stomatite;
— Une conjonctivite;
— Une ateinte des muqueuses génitales;

mais également peut exister un énanthème des voies digestives, un rhinite.

La *Stomatite* : souvent accompagnée d'une sialorrhée importante et d'un trismus, associe sur un fond d'énanthème des éléments vésiculeux de trois à cinq millimètres de diamètre à des érosions très douloureuses, à vif, disséminées sur les muqueuses jugales et le voile du palais. La langue est aussi le siège d'exulcérations arrondies et le sujet ne peut souvent la tirer ou la relever que très incomplètement.

Les lèvres sont tuméfiées, exulcérées, saignantes et couvertes de croûtes noirâtres.

Toutes ces lésions rendent difficile l'ouverture de la bouche et l'alimentation pénible ou impossible.

L'atteinte des conjonctives est également la règle : conjonctivite avec photophobie, larmoiement, œdème des paupières, parfois conjonctivite purulente et, dans les cas graves, ulcération de la cornée et panophtalmie.

Ces lésions peuvent laisser de graves séquelles oculaires.

Les muqueuses génitales participent également au processus, le plus souvent :

— Balanite à l'origine d'un phimosis passager;
— Vulvo-vaginite : la vulve est le siège d'un œdème important, son épithélium est décollé;
— Uréthrite rendant la mixion très douloureuse.

Les muqueuses aériennes et digestives peuvent être envahies également par cette brusque flambée inflammatoire :

— La muqueuse pituitaire est gonflée, sécrétante, entravant la respiration nasale, créant un jetage séro-sanglant permanent.
— Laryngo-trachéite parfois;
— Oesophagite, recto-sigmoïdite responsable d'hémorragies;
— Enfin, anite rendant la défécation douloureuse.

d) Parallèlement, des *signes viscéraux* peuvent se manifester.

Mais il faut insister sur la pauvreté des manifestations viscérales, par rapport à la richesse de la symptomatologie cutanéo-muqueuse et générale.

Il s'agit d'atteintes viscérales ou de complications :

— Les symptômes respiratoires dus, le plus souvent à l'obstruction mécanique des voies aériennes et pouvant entraîner une trachéobronchite, peuvent être également la traduction d'une pneumopathie virale posant alors des problèmes étiologiques.
— Les signes digestifs, à type d'hémorragies, semble dépendre eux aussi de l'atteinte muqueuse des voies digestives.
Une hépatite est également assez fréquente d'où la nécessité de surveillance biologique.
— Des manifestations neurologiques à type de syndrome méningé, de convulsions, voire même de coma ont pu être signalées.

— De même des manifestations cardio-vasculaires avec péricardite.

— Des manifestations rénales : on note souvent une albuminurie passagère.

Au terme de cette étude clinique, il faut insister sur la pauvreté des éléments apportés par les :

Examens biologiques

— Formule Numération le plus souvent banale, parfois polynucléose, mais parfois aussi mononucléose.

— Vitesse de sédimentation souvent peu accélérée.

— La recherche de germes par hémoculture, prélèvement pharyngé ou inoculation de liquide de bulles s'est avérée soit négative, soit très disparate dans ses résultats.

On note parfois, cependant, un syndrome biologique de virose.

Il faut surveiller particulièrement les protides sanguins, de façon à éviter les hypoprotidémies très fréquentes à la phase de guérison de la maladie, ainsi que le bilan hépatique.

Evolution

L'évolution est le plus souvent favorable en deux à trois semaines :

— Les signes généraux s'amendent assez rapidement mais il faut insister sur les risques de spoliation protéique par transudation et desquamation.

— Les lésions muqueuses vont diminuer progressivement d'intensité, permettant une reprise de l'alimentation par voie buccale. La miction et la défécation deviennent moins douloureuses. La conjonctivite s'amende.

— Sur le plan cutané, la desquamation va se faire en larges lambeaux, un nouveau revêtement se constitue et la guérison se fera sans cicatrice.

Toutefois, des évolutions fatales ont été rapportées par obstruction respiratoire supérieure, syndrome toxique, dénutrition aiguë.

Enfin, les séquelles cornéennes : taches, synéchies conjonctivales, cécité constituaient, avant l'ère des antibiotiques, une éventualité relativement fréquente.

Quelques rechutes ont été signalées.

L'antibiothérapie et la corticothérapie représentent les thérapeutiques actuelles de ce syndrome.

L'antibiothérapie permet d'éviter les surinfections secondaires.

La corticothérapie, discutée en particulier par ceux qui soutiennent l'origine virale de ce syndrome, est, cependant, le plus souvent utilisée et agit remarquablement contre les manifestations inflammatoires.

Les autres moyens thérapeutiques sont essentiellement à visée symptomatique : nécessité de mise en perfusion, surveillance hydro-électrolytique, problèmes de nutrition nécessitant l'apport de protides, et, enfin, surveillance ophtalmologique de façon à éviter les séquelles oculaires graves.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de ce syndrome est cliniquement facile, mais aucune épreuve biologique ne peut en confirmer l'exactitude. Cependant, les affections pouvant le simuler sont peu nombreuses :

— Tout d'abord, les *fièvres éruptives :* variole, varicelle surtout, vaccine généralisée peuvent évoquer l'aspect cutané a udébut de l'ectodermose érosive pluriorificielle. Mais aucune ne donne un exanthème aussi confluent et généralisé et une atteinte des muqueuses aussi diffuse.

Par ailleurs, les signes propres à chacune de ces maladies, la notion de contagion, permettent toujours de les différencier.

— Les *stomatites* peuvent poser des problèmes dans les formes muqueuses pures de l'ectodermose érosive pluriorificielle.

On éliminera un muguet généralisé, un syndrome cutanéo-muqueux de la diphtérie ou de la syphilis, ces deux dernières exceptionnelles à l'heure actuelle.

Par contre, dans le cadre des stomatites et surtout chez l'enfant, se posera plutôt le problème de la gingivostomatite herpétique de primo-infection :

Elle touche surtout l'enfant entre deux et cinq ans.

Le début est aigu, avec fièvre, malaise, associé à une adénolymphite régionale souvent très importante.

Les lésions buccales, d'abord isolées, sont faites de plaques blanches, remplacées par des érosions qui peuvent s'étendre et recouvrir la muqueuse toute entière

de la cavité buccale, y compris la langue et les amygdales; les gencives sont gonflées, rouges, saignant facilement. L'haleine est répugnante et la douleur marquée.

En 7 à 10 jours, les signes rétrocèdent et la guérison se fait en 10 à 14 jours. Il n'y a pas, en principe, d'atteinte des autres muqueuses ni d'atteinte cutanée.

— *La fièvre aphteuse des animaux* peut se transmettre à l'homme et donner un tableau clinique voisin de l'ectodermose érosive pluriorificielle.

La maladie débute par des signes généraux tels que céphalée, fièvre.

Puis, après une période prodromique faite de sensations de cuisson de la muqueuse buccale et d'hypersalivation, des vésicules apparaissent au niveau de la cavité buccale, de la langue ,du pharynx et des lèvres. La langue et les lèvres peuvent être très gonflées, la douleur intense, la déglutition difficile. Il existe également un exanthème fait de vésicules localisées au niveau de la plante des pieds, des paumes des mains et dans les espaces interdigitaux. Ces vésicules peuvent être volumineuses et précédées de taches rouges. On a pu voir, dans quelques cas, une conjonctivite.

Mais il s'agit d'une affection rare, dont la transmission à l'homme se fait par contact avec le bétail ou après absorption de laitages non stérilisés.

— Des *affections virales* à échovirus 9 ou à coxsackie peuvent entraîner une atteinte au niveau de la bouche, des pieds et des mains.

— Enfin, il est facile d'éliminer encore certaines affections cutanées d'évolution subaiguë :

Telle la *maladie de Duhring-Brock* qui peut se rencontrer chez le jeune, et ses lésions cutanées sont essentiellement polymorphes; mais l'atteinte des muqueuses y est rare et toujours discrète, l'état général habituellement conservé, l'éosinophilie très caractéristique dans le sang, la moelle; le liquide de bulle, enfin l'évolution subaiguë, par poussées successives.

Dans le *pemphigus* subaigu malin, les bulles sont rapidement extensives, le signe de Nikolski peut être mis en évidence sur les espaces de peau apparemment sains. De plus, il n'y a pas de température. L'évolution est traînante et cachectisante, l'aspect histologique différent (en effet ,la bulle du pemphigus est intra-épidermique, creusée dans l'épaisseur du corps muqueux à une hauteur variable de celui-ci; alors que celle du syndrome de Stevens-Johnson est sous-épidermique).

DEUXIÈME PARTIE

PROBLEMES NOSOLOGIQUES

Nous allons considérer les problèmes nosologiques posés par l'ectodermose érosive pluriorificielle en essayant de montrer quels sont les arguments, sur le plan clinique, qui permettent de rapprocher le syndrome de Stevens-Johnson

— de l'érythème polymorphe, d'une part,

— du syndrome de Lyell, d'autre part.

Nous envisagerons, en conclusion de cette deuxième partie, quels sont les arguments histologiques qui pourraient confirmer les éléments apportés par la clinique.

A. — SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON ET ERYTHEME POLYMORPHE

Etude clinique de l'Erythème Polymorphe

Discussion

INTRODUCTION

L'érythème polymorphe est caractérisé par une éruption faite d'éléments papulo-œdémateux et vésiculo-bulleux; l'évolution en est aiguë et bénigne. Il était classique d'opposer, autrefois, ces deux types anatomo-cliniques qui furent longtemps considérés comme deux affections différentes. La conception uniciste, faisant de ces deux types éruptifs une même maladie, devait tour à tour être combattue par BAZIN, qui décrivit à part son hydroa bulleux, en 1868, et défendue par HEBRA qui ne reconnut entre eux qu'une différence d'intensité dans le processus pathologique.

Depuis, l'érythème polymorphe devait faire l'objet, et fait encore l'objet de conceptions nosologiques différentes, certains le rapprochant de la maladie de Duhring. Mais, surtout, les divergences demeurent sur les limites de l'érythème polymorphe suivant les conditions étiologiques : à la thèse classique de l'érythème polymorphe-syndrome provoqué par de multiples causes mécaniques, toxiques, infectieuses, s'est opposée la thèse de l'érythème polymorphe-maladie spécifique, défendue entre autre par L. LORTAT-JACOB (1929).

Nous verrons que ces considérations vont encore nous rapprocher de l'ectodermose érosive pluriorificielle, puisque ce sont les mêmes problèmes qui vont se poser.

ETUDE CLINIQUE

On peut partager l'exposé clinique de l'érythème polymorphe en deux parties :

— Formes sans altération sérieuse de l'état général;

— Formes avec gros troubles généraux.

Nous verrons que si le syndrome de Stevens-Johnsons est différent de la forme banale de l'érythème polymorphe, ce que l'on décrit comme forme grave de l'érythème polymorphe ressemble beaucoup au syndrome de Stevens-Johnson.

1. — *L'érythème polymorphe sans troubles généraux sérieux.*

L'érythème polymorphe est une maladie du sujet jeune, frappant souvent les enfants.

Il se caractérise par :

— une éruption polymorphe faite d'éléments papulo-maculeux ou bulleux;

— une atteinte des muqueuses, inconstante;

— des signes généraux modérés.

— *L'éruption* a parfois été précédée de prodomes, mais ni caractéristiques, ni constants : fatigue, état subfébrile, douleurs articulaires fugaces.

Les lésions cutanées apparaissent brusquement et en plusieurs endroits : front, tempes, nuque, derrière les oreilles, surface d'extension des articulations des membres, coude, genoux, poignets, partie dorsale des mains et des pieds.

Ces aspects éruptifs sont variés, polymorphes; mais tel ou tel aspect peut dominer et même rester exclusif d'où l'ancienne individualisation en deux types cliniques.

Les éléments *maculo-papuleux* en *cocarde* sont faciles à reconnaître. De petites taches rouges surgissent, grandissent, s'étalent sur un ou deux centimètres. Le centre pâlit et se déprime tandis que le pourtour, d'un rouge livide, se boursoufle. Lorsqu'un nouveau point rouge apparaît, au centre éclairci, une cocarde est constituée. Il arrive que ce nouveau point central s'élargisse à son tour, que son centre pâlisse, qu'un troisième y naisse, ce qui donne une cocarde à deux cycles concentriques.

Lorsque les anneaux turgescents se hérissent de quelques vésicules ou de quelques bulles et surtout si une bulle soulève le centre, l'aspect devient celui de l'« herpès iris ».

Quelquefois, des éléments érythémateux s'infiltrent, constituant des nouures, en particulier aux jambes où on les voit, le plus souvent, présentant l'aspect de l'érythème noueux.

Les érythèmes polymorphes *bulleux* ont la même localisation. Tantôt on ne voit que des bulles isolées ou dispersées ,tantôt on distingue des cocardes plus ou moins hérissées de bulles. Les unes sont minuscules, les autres volumineuses. Mais il est bien rare que des traces de plages maculo-papuleuses ou de cocardes fassent défaut pour affirmer le diagnostic.

Quel que soit l'aspect, l'élément d'érythème polymorphe évolue en une dizaine de jours, laissant une aire de fine desquamation. Aux bulles desséchées, succède une croûte. Les poussées se suivent et s'imbriquent pendant trois à quatre semaines et cessent spontanément.

— *Les muqueuses* ne sont atteintes qu'une fois sur deux dans les formes non bulleuses. Les lésions se réduisent à un érythème diffus avec gonflement, sensibilité du voile du palais. de la langue, des gencives et surtout des lèvres.

Mais dans les formes bulleuses, la localisation muqueuse est à peu près constante. Des bulles se forment sur les diverses régions de la bouche : langue, joues, gencives, voile s'érodent, donnant lieu à des plages suintantes puis croûteuses. Les lèvres sont enflées, l'alimentation pénible, la déglutition difficile.

La muqueuse nasale est rarement touchée, les conjonctives souvent; mais les lésions conjonctivales restent généralement bénignes.

Plus rarement, les muqueuses anales, génitales peuvent être atteintes.

Les localisations muqueuses ne donnent qu'exceptionnellement lieu à des complications.

— *Les troubles généraux* restent modérés, céphalées, arthralgies, fébricule à 38°, surtout adynamie et asthénie.

Les signes biologiques ne montrent rien d'évident et la guérison se fait en quatre semaines environ.

Les rechutes ne sont pas rares : on en voit de précoces, surtout et peut-être lorsque la règle du repos n'a pas été observée. On en observe après quelques semaines de guérison apparente et même après quelques mois. On décrit des formes à récidive périodique, à la même saison et qui se répètent pendant plusieurs années.

2. — *L'éryhème polymorphe avec symptômes généraux infectieux sévères.*

Bien moins fréquentes, ces formes associent un syndrome infectieux intense inaugural à un syndrome cutanéo-muqueux et des manifestation viscérales. Et ce sont ces formes qui vont réaliser un tableau clinique voisin du syndrome de Stevens-Johnson.

Le début est de type infectieux, rapidement progressif ou brutal, avec température à 39°, 40°, malaise général intense, douleurs diffuses, dyspnée, toux.

L'éruption apparaît dans les 24 à 48 heures, débute à la face par un énanthème des lèvres, de la muqueuse buccale, du pharynx. Les bulles se forment, se rompent, laissant des érosions douloureuses; la bouche ne s'ouvre qu'avec difficulté, l'alimentation devient pénible.

Simultanément, apparaît une *conjonctivite* qui peut être intense. Des érosions superficielles peuvent intéres-

ser la cornée, risquant d'entraîner une surinfection.

D'autres muqueuses vont être intéressées : urinaire, génitale, anale.

L'éruption est plus accentuée au voisinage des articulations et des extrémités. Aux paumes et aux plantes sous un érythème diffus rouge foncé, apparaissent des bulles soulevant la couche cornée.

Les *atteintes viscérales* intéressent surtout les voies respiratoires; dyspnée, toux, et à la radio du poumon tantôt un aspect de pneumopahie hilifuge, tantôt opacités nodulaires ou segmentaires.

La formule sanguine n'a aucune personnalité, leucocytose parfois.

L'*évolution* se poursuit pendant une semaine, température élevée, irrégulière; période difficile pour le malade, les lésions buccales rendant l'alimentation pénible.

La guérison survient en trois semaines environ.

Les *circonstances de survenue* de l'érythème polymorphe sont variables :

— Il apparaît soit primitif, évoquant une maladie infectieuse aiguë,

— soit secondaire, à une cause provoquante : pouvant être un agent physique, froid, chaleur, lumière vive; ou thérapeutique tel que antibiotique, barbiturique, sulfamide, vaccination.

EN CONCLUSION

Deux positions différentes vont diviser les auteurs :

— Erythème polymorphe-maladie autonome, infectieuse ,dont on ignore la cause réelle, mais pouvant être déclenchée par les facteurs les plus divers;

— ou réponse de type allergique à divers agents, qu'ils soient thérapeutiques, toxiques, infectieux,

et nous retrouverons ces deux hypothèses pour le syndrome de Stevens-Johnson.

Donc, autant par analogie clinique qu'étiopathogénique et, comme nous le verrons, qu'histologique, il semble bien que le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe pourraient faire partie d'une même affection : le syndrome de Stevens-Johnson représentant la forme grave de l'érythème polymorphe.

Parmi les auteurs étant d'avis de rattacher le syndrome de Stevens-Johnson à l'érythème polymorphe, on peut citer les noms de JAUSION et DIOT, RAMEL, GIMANDES, FRIEDMANN et PATHE, KLAUDER, ASHBY et LAZAR.

Mais une tendance encore plus largement uniciste a abouti, surtout aux Etats-Unis et au Japon, à la conception d'un syndrome muco-cutanéo–oculaire (MELCZER, ITO) réunissant la maladie de Behcet, le syndrome de Stevens-Johnson et la maladie de Reiter. Ces syndromes n'étant pour ROBINSON et Mc CRUMB que des variantes de l'érythème polymorphe.

B. — SYNDROME DE STEVENS JOHNSON ET SYNDROME DE LYELL

Etude clinique du Syndrome de Lyell

Discussion

INTRODUCTION

Le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique aiguë, est une affection grave, traduite cliniquement par l'apparition d'un décollement extensif de l'épiderme, réalisant le tableau de l'ébouillanté et accompagné de signes généraux intenses.

L'évolution peut en être encore à l'heure actuelle, fatale.

Il semble bien que cette affection ait été décrite initialement par DEBRÉ, LAMY, LAMOTTE, sous le nom d'érhythrodermie bulleuse avec épidermolyse. Toutefois ce syndrome fut nettement individualisé par LYELL en 1956, qui a complété la symptomatologie et décrit les lésions histologiques.

Depuis, les observations paraissent en être devenues plus fréquentes et ceci, en rapport peut-être avec l'utilisation de certains thérapeutiques.

ETUDE CLINIQUE

Du point de vue clinique, cette affection a un début brutal et se constitue souvent en moins de 48 heures, précédée simplement par un malaise avec fièvre discrète, quelques maux de tête, et des troubles digestifs, parfois une sensation de brûlure cutanée diffuse.

Puis les *signes cutanés* apparaissent et sont les plus frappants : quelques macules et papules s'étendent rapidement en vastes placards douloureux et en plages de coloration noirâtre; bientôt apparaissent les bulles qui sont caractéristiques du décollement épidermique. Elles ont une allure extensive, contiennent un liquide citrin et bientôt s'effondrent. La peau présente une fragilité qui est marquée par la présence du signe de Nikolski : le moindre contact provoque le décollement.

On peut voir quelques bulles hémorragiques, quelques vésicules.

Les malades ont l'aspect de grands brûlés, au point qu'on a, dans certains cas, suspecté les parents d'avoir imprudemment ébouillanté leur enfant.

Les *signes d'atteinte des muqueuses* sont presque constants, douleur buccale avec phlyctène pharyngée, atteinte oculaire, souvent troubles digestifs et hémorragies intestinales.

Dans certains cas une atteinte respiratoire va poser

des problèmes de désobstruction des voies aériennes qui, dans ces cas s'avère très difficile.

Il existe également une *fièvre* importante avec oligurie. Cette oligurie peut s'accompagner sur le plan biologique d'une hyperazotémie et aboutir à une véritable anurie.

On peut aussi trouver des signes biologiques de déshydratation intense, avec un effondrement des protides.

L'*évolution* du syndrome de Lyell est grave dans une forte proportion de cas. Le pronostic, comme chez les brûlés, dépend de la surface cutanée atteinte : elle atteint souvent 90 %. Et la mort peut survenir dans un état de collapsus avec surinfection.

Ailleurs lorsque l'extension de l'éruption est plus modérée, la guérison peut s'observer en 20 à 30 jours; celle-ci peut être suivie de chute des phanères, des ongles en particulier et peut laisser une pigmentation.

DISCUSSION

Nous voyons donc que l'étude clinique de ce syndrome, se rapproche beaucoup de celle du syndrome de Stevens-Johnson; le syndrome de Lyell paraissant

En effet *quels sont les éléments qui pourraient permettre de les différencier ?*

— L'Age ? Le syndrome de Lyell se verrait à tout âge de 4 à 67 ans alors que l'ectodermose érosive pluriorificielle se verrait chez des sujets plus jeunes : jeunes enfants et avant 30 ans.

— Le Sexe ? Indifférent dans le Lyell, alors qu'il y aurait une prédominance masculine dans le Stevens-Johnson.

— L'atteinte muqueuse ? variable et pouvant manquer dans le Lyell, mais constante et très importante, en particulier l'atteinte de la muqueuse oculaire dans le Stevens-Johnson.

— Alors qu'à l'inverse, les manifestations cutanées qui sont intenses dans le Lyell, les malades prenant l'aspect d'ébouillantés, pourraient manquer ou tout au moins passer au second plan par rapport aux manifestations muqueuses dans le Stevens-Johnson.

— Les atteintes viscérales seraient exceptionnelles dans le Lyell, plus fréquentes dans le Stevens-Johnson. Pour certains, l'allure générale de la maladie serait plutôt de type toxique dans le Lyell, infectieux dans le Stevens-Johnson.

Nous verrons plus loin les problèmes étiologiques posés par ces deux syndromes.

EN CONCLUSION

Si la description initiale de Lyell faisait de la nécrolyse toxique épidermique, une entité clinique à part, différente du syndrome de Stevens-Johnson, on s'est aperçu de par les nombreuses observations qui ont été publiées, qu'il semblait, en fait, exister des formes de passage entre les deux syndromes, et que l'on ne pouvait pas toujours porter un diagnostic certain : Syndrome de Lyell ou syndrome de Stevens-Johnson ?

Et qu'il était alors intéressant, comme cela est toujours en Médecine sur le plan dogmatique, de les rapprocher, de les regrouper et d'en faire en fait deux formes cliniques d'intensité différente d'une même maladie.

HISTOLOGIE

Les derniers arguments permettant de regrouper ces trois syndromes sont des arguments *histologiques* : c'est ainsi que dans le traité « *Histopathology of the skin* », de Walter F. LEVER, on va trouver décrit en même temps l'érythème polymorphe et le syndrome de Stevens-Johnson et, au même chapitre, le syndrome de Lyell.

L'aspect histologique est le suivant :

LA TRADUCTION HISTOLOGIQUE des lésions DE L'ERYTHEME POLYMORPHE varie avec l'aspect clinique.

— Dans les lésions *maculeuses* et *papuleuses*, le derme contient un infiltrat inflammatoire dont la sévérité varie avec la gravité des manifestation cliniques. Cet infiltrat périvasculaire est composé principalement de lymphocytes, il peut contenir aussi des polynucléaires neutrophiles et des éosinophiles; et, il peut y avoir éparpillés des fragments de noyaux (« poussière nucléaire »), résultat de la désintégration des poly-neutro et éosino. Les capillaires du derme sont le siège d'une dégénérescence fibrinoïde. L'épiderme est le siège d'un œdème spongieux et intra-cellulaire.

— Dans les lésions *bulleuses* : la bulle est sous-épidermique par décollement de l'épiderme tout entier. Cependant, dans les lésions plus âgées, la bulle peut se trouver à l'intérieur de l'épiderme, ceci étant dû à la régénération de l'épiderme au niveau du plancher de la bulle.

Dans les cas plus sévères, spécialement ceux du type du syndrome de Stevens-Johnson, les cellules épidermiques présentent souvent des lésions de nécrose considérable, même avant que l'épiderme ne se soit détaché du derme sous-jacent. Ces lésions de nécrose intéressent les cellules épidermiques en profondeur.

— Au niveau des lésions *hémorragiques* de l'érythème polymorphe, on trouve des érythrocytes extravasés dans le derme; celui-ci est également infiltré de lymphocytes, de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Il y a habituellement des aspects de vascularite allergique, comme on en voit dans le purpura anaphylactique, c'est-à-dire, des modifications de type dégénératif (dégénérescence fibrinoïde) des cellules endothé-

liales des capillaires, accumulation périvasculaire de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles avec aspect de « poussière nucléaire ».

LA LESION HISTOLOGIQUE DU SYNDROME DE LYELL va vous montrer :

Une dégénérescence sévère des cellules épidermiques, en général à travers toute l'épaisseur de l'épiderme, mais le plus souvent dans sa partie supérieure seulement; ceci entraînant le décollement de l'épiderme, soit tout entier, soit dans sa partie supérieure.

Quelques phénomènes d'acantholyse existent au niveau de ce décollement. Les cellules, au niveau des zones de dégénérescence, montrent un gonflement hydropique, des colorations pauvres et une homogénéisation de leur cytoplasme avec picnose des noyaux.

Contrastant avec les altérations sévères de l'épiderme, le derme sous-jacent est, soit normal, soit le siège d'un infiltrat inflammatoire.

Ce n'est seulement que lorsque le derme se trouve mis à nu, par décollement de l'épiderme, que l'on peut voir des modifications dermiques secondaires, telles qu'une homogénéisation du collagène dans sa partie supérieure, et thrombose de quelques vaisseaux superficiels.

Comme le syndrome de Lyell, l'érythème polymorphe peut également montrer de sévères dégénérescences des cellules épidermiques, même avant qu'une bulle ne se soit formée; de telle sorte que la différence majeure, sur le plan histologique, entre ces deux affections reposent sur l'absence de modifications du derme dans le syndrome de Lyell, sur le siège de la dégénérescence des cellules épidermiques.

EN RESUME :

— *Lésions histologiques de l'*ERYTHEME POLYMORPHE *et du* SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

1. — Lésions maculeuses et papuleuses :
   Œdème de l'épiderme,
   Infiltrat inflammatoire péri-vasculaire dans le derme,
   Lésions de dégénérescence fibrinoïde des capillaires du derme.
2. — Lésions bulleuses :
   Bulles sous-épidermiques,
   Lésions de nécrose des cellules épidermi-

ques profondes dans le syndrome de Stevens-Johnson.

3. — Lésions hémorragiques :
Extravasation des érythrocytes dans le derme,
Vascularite allergique.

— *Lésions histologiques du* SYNDROME DE LYELL.
Dégénérescence des cellules épidermiques en superficie,
Bulles sous-épidermiques,
Derme intact.

Il apparaît donc probable, à l'appui des arguments histologiques, que la nécrolyse toxique épidermique représente une variante sévère de l'éryhtème polymorphe, lui-même forme mineure du syndrome de Stevens-Johnson, tous trois formes cliniques d'intensité différente d'une même maladie :

— Stade 1 : Erythème polymorphe, forme banale.
— Stade 2 : Erythème polymorphe, avec lésions bulleuses, atteinte muqueuse et signes généraux importants.
— Stade 3 : Syndrome de Stevens-Johnson.
— Stade 4 : Syndrome de Lyell.

Cette conception uniciste, controversée par certains, dont DEGOS, est soutenue par notre Maître, le Professeur BAZEX et l'Ecole toulousaine.

TROISIEME PARTIE

PROBLEMES ETIOLOGIQUES

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Les problèmes étiologiques posés par le syndrome de Stevens-Johnson sont encore incomplètement résolus.

En effet, nombreux sont les facteurs étiologiques en cause et,

— nous allons tout d'abord considérer les facteurs favorisants l'apparition de ce syndrome, produits médicamenteux, agents infectieux, physiques.

— Nous envisagerons ensuite les deux possibilités étiologiques actuelles, il pourrait s'agir :

- soit d'une réaction d'hypersensibilité;
- soit d'une maladie infectieuse autonome.

FACTEURS DECLENCHANTS

Nous allons envisager les principaux facteurs ayant favorisé l'éclosion du syndrome de Stevens-Johnson, en les groupant sous deux rubriques :

— Produits médicamenteux et autres (industriels, ménagers, physiques),
— Agents infectieux.

QUELS SONT LES MEDICAMENTS EN CAUSE ?

Ils sont nombreux et on a insisté beaucoup sur certains d'entre eux : CAROLL (13) et ses collaborateurs, en particulier, ont insisté sur le rôle nocif des sulfamides retard. De 1957 à 1965, ils groupaient 116 cas de syndrome de Stevens-Johnson « liés » à l'administration de ces médicaments. 79 étaient de moins de quinze ans, 37 des adultes .Le syndrome apparaissait après 10 jours de thérapeutique. Deux sulfamides retard semblaient particulièrement en cause : la sulfaméthoxypyridazine et la sulfadiaméthoxine. A tel point que le bureau médical de contrôle de l'alimentation et des produits pharmaceutiques de Washington (F.D.A.), considérant le nombre de syndromes de Stevens-Johnson liés à l'administration de sulfamides retards suffisamment important, attirait l'attention de la profession médicale sur ce risque.

Toutefois, BIANCHINE (9) insiste sur le fait qu'il n'y a pas eu de changement significatif dans la fréquence du syndrome de Stevens-Johnson dans sa statistique portant sur trois hôpitaux américains (Johns Hopkins Hospital, Grady Mémorial Hospital, Iowa University Hospital), depuis l'introduction des sulfamides retards en 1957.

Les principaux médicaments en cause sont :

1. — SULFAMIDES :

- à action de courte durée
  - anti-infectieux : Trisulfazine, Sulfamétoyl, Sulfafurazol
  - diurétiques
  - hypoglycémiants
- à action prolongée : Sulfaméthoxypyridazine, Sulfaméthoxydiazine, Sulfadiméthoxine, Sulfaproxyline

2. — ANTICONVULSIVANTS : Phénobarbital, Diphénylhydantoine

3. — ANTIBIOTIQUES : Pénicilline, Tétracycline, Tifomycine, Streptomycine, Isoniazide, P.A.S., Tyrothricine

4. — AUTRES : Acide salicylique et ses dérivés, dérivés de l'oxazolidine, dérivés de la chloroquine, Phénylbutazone, Hydantoine, Phénolphtaléine, Thiouracil, Codéine, Carbamazépine, Quinine, Mercure, Sulfure, Chlorpropamide, Belladone, Acide Borique.

Il faut ajouter à cette liste d'autres facteurs : toxiques, physiques, tels que : déodorants, cosmétiques, rayons X, froid, rayons ultra-violets.

Les faits se déroulent de la manière suivante :

Les manifestations de la maladie débutent soit par une infection des voies respiratoires supérieures, soit par une symptomatologie vague; on prescrit alors antibiotiques ou sulfamides et, en quelques jours, le tableau typique du syndrome de Stevens-Johnson se complète. Quel est le rôle des médicaments prescrits ? Pour certains (BIANCHINE), lorsque le tableau débute par un syndrome infectieux typique, les médicaments administrés n'interviendraient pas et la maladie serait alors plutôt d'origine infectieuse.

Autre possibilté : le syndrome suit le traitement d'une affection dont on est certain qu'elle n'est pas prodromique (anti-convulsivants, sédatifs). On a pu voir, en effet, des syndromes de Stevens-Johnson apparaître chez des sujets traités pour une épilepsie par exemple.

QUELS SONT LES AGENTS INFECTIEUX EN CAUSE ?

Voulant faire de cette affection une maladie infectieuse autonome, due à un germe unique, de nombreux auteurs ont poursuivi des recherches dans ce sens et ces recherches ont effectivement abouti. On a trouvé des germes; mais jusqu'à maintenant, de nombreux germes, et non pas un seul, et toujours le même, qui aurait pu faire la preuve. On a pu mettre en évidence :

— Des bactéries : streptocoques, staphylocoques dorés, B. Perfringens. Ces germes ont été retrouvé dans des cultures de prélèvements pharyngés, hémocultures, coprocultures. Ces résultats positifs pouvant d'ailleurs être dus à des surinfections secondaires.

— On a surtout cherché, à l'heure actuelle, à mettre en évidence des virus; et les observations invoquant une étiologie virale sont particulièrement nombreuses et variées. Cette notion d'infection virale étant basée sur une élévation suggestive du taux des anticorps, la plupart du temps ou, plus rarement, sur des cultures positives.

Il faut insister sur le fait que le virus le plus souvent retrouvé est celui de l'herpès simplex : telles les observations de WOMACK, FORESTER (46), SOLTZ-SZOTS (58) et SCHMIDT (34).

FORESTER et SCOTT, en 1958, et PANDI (53), en 1964, isolèrent ce virus de malades atteints de syndrome de Stevens-Johnson et notèrent en même temps une forte élévation du taux des anticorps fixant le complément.

Enfin, d'autres auteures (Bazin et Henocq, 42) utilisent le vaccin anti-herpétique dans un but thérapeutique dans les cas d'érythème polymorphe récidivant.

Les autres virus le plus souvent mis en cause après celui de l'herpès semblent être les adénovirus, pour lesquels les réactions de déviation du complément ont été souvent positives : telles les observations de Saint-Andre Larribaud (29), Verdaguer (40), Thabaud (38), Bernard (8), Bariety (5).

On a pu mettre en évidence également le groupe des psittacose-ornithoses, ainsi que le mycoplasme (Foy 20, Kotz 28, Sieber 35).

Bien d'autres virus ont été incriminés sur des arguments cliniques ou sérologiques : néo-rickettsies, réticulose bénigne d'inoculation. Des érythèmes polymorphes ont succédé à la vaccination anti-variolique, anti-poliomyélitique, à la rougeole, à la rubéole, aux oreillons, à l'hépatite virale.

Au total, un grand nombre de germes et de virus qui pourraient être considérés comme des éléments ayant favorisé l'apparition de cette affection.

Il faut ajouter encore que, parfois, deux facteurs favorisants. médicamenteux et infectieux, peuvent être en cause en même temps.

FACTEURS DETERMINANTS

Connaissant les éléments pouvant favoriser l'apparition du syndrome de Stevens-Johnson, nous allons essayer d'en trouver la cause véritable et il semble bien, qu'à l'heure actuelle, deux possibilités étiologiques se présentent :

— soit syndrome de Stevens-Johnson : réaction d'hypersensibilité à différents facteurs et agents, qu'ils soient médicamenteux ou infectieux,

— soit maladie infectieuse autonome, dont le germe ou le virus responsable reste à trouver.

Il faut ajouter à cela que, pour notre Maître, le Professeur Bazex, que la maladie soit une réaction d'hypersensibilité ou une maladie infectieuse autonome, les facteurs favorisants, médicamenteux ou infectieux, peuvent être en cause de la même manière. Il compare en cela cette affection à l'herpès : une poussée d'herpès pouvant être favorisée à la fois par une exposition solaire, par exemple, ou par une poussée fébrile d'autre origine, bien qu'ayant pour cause véritable le virus herpétique.

QUELS SONT LES ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE ETIOLOGIE PAR HYPERSENSIBILITE ?

— La plupart du temps, trois fois sur quatre environ, le syndrome de Stevens-Johnson se manifeste huit à dix jours après l'absorption d'un produit thérapeutique le plus souvent; d'un toxique industriel ou ménager.

En effet, si on consulte des statistiques récentes, et en tenant compte également de nos observations personnelles comme nous le verrons, il semble bien que cela se soit produit dans les trois-quarts des cas :

Bianchine (9), en 1968, sur une étude de 95 cas, dont 39 sont éliminés, les données étiologiques étant considérées comme insuffisantes, trouve une étiologie médicamenteuse dans 43 cas sur 56; les 13 autres malades n'ayant absorbé aucun médicament.

Chassagne, en 1966 (15), dans un travail portant sur 140 cas de nécrolyse épidermique aiguë, trouve 105 cas d'étiologie thérapeutique (dont 68 dus à des sulfamides) et 35 cas sans étiologie évidente.

— Deuxième élément : on ne retrouve, bien sûr, dans ces cas, aucune autre étiologie, en particulier les prélè-

vements bactériologiques, virologiques, ou en vue d'une étude sérologique, ne sont pas probants.

— Autre élément : certains, peu nombreux, ont donné à nouveau une petite quantité du médicament suspecté, et ont vu réapparaître des manifestations cutanées et, parfois, un syndrome de Stevens-Johnson typique.

Ainsi une observation de De Bethune et Van Noyen (69) d'une enfant de sept ans et demi qui présenta un syndrome de Lyell après traitement par P.A.S., Streptomycine et Isoniazide pour une ostéite d'origine tuberculeuse. La guérison était obtenue après suppression des trois antituberculeux et à l'aide de corticoïdes. Mais quatre mois après, cette enfant est réhospitalisée pour une nouvelle ostéite de localisation différente. Désirant reprendre un traitement antituberculeux, les auteurs procèdent à des tests de sensibilité : « La Streptomycine et l'Isoniazide, injectées par voie intradermique donnent après 24 heures une forte réaction locale ». Ils procèdent cependant à un traitement d'essai : « 72 heures après l'ingestion d'un comprimé de 50 mg, un érythème très prurigineux apparaît sur la face et les membres; les lésions prennent rapidement l'aspect d'une nécrolyse épidermique débutante. Un traitement à l'hydrocortisone par voie intraveineuse ramène le tout dans l'ordre en cinq jours ».

Un nouvel essai est tenté, cette fois avec de la streptomycine à la dose de 40 mg par voie intramusculaire. Une heure après, survient un prurit marqué. Après 2heures, des signes alarmants cardio-vasculaires apparaissent. Les lésions cutanées prennent l'aspect de nécrolyse débutante.

De même, Gerbeaux et Maher-Lougnnan (86) ont pu prouver que la sulfaméthoxypyridazine était à l'origine de la réaction cutanée de leurs malades respectifs. Une fois guéris, ces auteurs administrèrent un comprimé de S.M.P. à leurs malades. La réaction fut précoce et marquée. Après 3 à 6 heures, ils virent apparaître un érythème généralisé prurigineux, de l'œdème de la face et de la fièvre.

— Tout ceci permettant de penser qu'il pourrait s'agir d'une réaction allergique ou d'hypersensibilité : en effet, le processus classique d'une réaction allergique : contact avec l'allergène, sensibilisation à celui-ci, période d'incubation suivie d'une réaction une fois les anticorps formés, se trouve réalisé très souvent dans ce syndrome.

Cette théorie explique également pourquoi des médicaments de structure chimique différente, et donc métabolisé par des enzymes différents, donnent cependant une image clinique semblable; pourquoi un second contact avec l'allergène médicamenteux est suivi d'une réaction immédiate (COHLEN 44). Ceci explique aussi la possibilité de sensibilisation par deux produits de nature chimique voisine, tels des sulfamides par exemple, et de réaction rapide lorsque ces deux médicaments sont donnés successivement.

— Cette réaction d'hypersensibilité pouvant être une réaction aussi bien post-thérapeutique que microbienne. C'est ainsi que BAZIN et HENOCQ (42), qui utilisent le vaccin anti-herpétique, pensent que « l'allergie microbienne pourrait être le facteur déclenchant des manifestations d'une hypersensibilité virale infraclinique. La stérélité habituelle des éléments cutanés, l'apparition de l'éruption au moment du maximum du taux des anticorps, engagent à penser qu'il ne s'agirait pas d'une infection, mais bien d'une réaction cutanée d'hypersensibilité. Les traitements entrepris avec de grandes dilutions d'antigène s'apparentent d'ailleurs plus à une désensibilisation qu'à une vaccination ».

— Enfin, le dernier argument est histologique : en effet, la bulle sous-épidermique de l'ectodermose érosive pluriorificielle avec sa nécrose épidermique et les infiltrats lympho-plasmocytaires péri-vasculaires dermiques, permet de placer cette lésion parmi celles de l'allergie exsudative avec prédominance de l'exsudat, selon les catégories de DUPERRAT (1956).

QUELS SONT LES ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE ETIOLOGIE INFECTIEUSE ?

— Dans un quart des cas environ (13 malades sur 56 dans la statistique de BIANCHINE), le sujet n'a absorbé aucun médicament.

— D'autre part, on a signalé des cas d'épidémie : épidémie bénigne d'érythème polymorphe dans un camp de Provence (SAINT-ANDRE et YEGUENEYAN, 1961).

Epidémie grave, près de Varsovie, en 1926, diagnostiquée syndrome de Stevens-Johnson, qui causa la mort de 9 enfants.

— Le syndrome de Stevens-Johnson serait plus fréquent au printemps.

— L'allure clinique de la maladie est parfois en

faveur d'une étiologie infectieuse : le début par des manifestations des voies respiratoires supérieures ou par une pneumopathie;

Les signes viscéraux se manifestant parfois sous forme de pneumopathie avec image radiologique de type viral;

enfin, l'allure cyclique de la maladie comme dans les maladies infectieuses.

— Tout cela devrait se confirmer évidemment par l'identification du germe ou virus responsable. Certains auteurs (MERKLEN et GALISTIN, 88) ont pu observer des cultures positives en faveur d'un virus mais n'ont pu l'identifier.

D'autres auteurs ont pensé que tout venait de l'herpès, mais il faudrait alors penser que le virus de l'herpès soit capable de donner deux maladies dermatologiques différentes.

EN CONCLUSION de cette troisième partie, nous voyons donc que les problèmes étiologiques se trouvent donc difficiles à résoudre et ne sont pas encore résolus; mais deux seules possibilités sont à envisager :

— soit ectodermose érosive pluriorificielle-syndrome, réaction d'hypersensibilité,

— soit maladie infectieuse autonome.

QUATRIEME PARTIE

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

D... Michel, âgé de cinq ans, hospitalisé dans le service de Médecine Infantile du Professeur Sorel, salle Sainte-Louise, du 20-12-1963 au 14-1-1964 pour hyperthermie et éruption cutanée diffuse.

Il s'agissait d'un enfant déjà hospitalisé dans le service pour des crises comitiales secondaires à un traumatisme crânien. Depuis lors, l'enfant était sous traitement barbiturique :

De juillet 1960 à novembre 1961, par phénobarbital,

depuis le 26 novembre 1963, phénobarbital plus di-phénylhydantoïne, le traitement par phénobarbital seul étant insuffisant.

L'enfant a alors présenté des troubles divers qui ont amené la mère à réduire la dose de di-phénylhydantoine (un comprimé/jour). Tous les signes disparaissent en une semaine et l'enfant prend à nouveau deux comprimés par jour.

Le 16 décembre 1963 apparait :

— une toux sèche rebelle aux traitements symptomatiques,

— un exanthème vésiculeux,

— une stomatite,

— une conjonctivite.

L'enfant est fébrile et présente un gêne respiratoire. L'hospitalisation est décidée.

A l'entrée dans le service :

L'état général est mauvais, la température à 39°.

On note une toux très importante avec expectoration abondante; un exanthème généralisé, intéressant surtout le tronc et les membres avec présence de vésicules confluant parfois en bulles, au sein de zones érythémateuses très prurigineuses;

Enfin, un énanthème très net de toutes les muqueuses (avec surinfection importante).

L'examen clinique met en évidence un important encombrement pulmonaire. L'examen somatique est, par ailleurs, normal. On porte le diagnostic de syndrome de Stevens-Johnson.

Par ailleurs, la formule numération montre une hyperleucocytose à polynucléaires

La vitesse de sédimentation est à 11-29,

Les autres examens s'avèrent normaux : prélèvement pharyngé, examen des urines; on note une hyper alpha 2 à l'électrophorèse.

Un traitement intraveineux est institué sous forme de pénicilline, propiocine et d'hydrocortisone. Ce traitement intraveineux est poursuivi pendant 8 jours, puis par voie orale pénicilline et cortancyl en diminuant progressivement.

Par la suite, l'enfant est mis sous Phénobarbital.

Il s'agissait donc d'un syndrome de Stevens-Johnson typique ayant eu pour facteur déclenchant la diphénylhydantoine.

OBSERVATION N° 2

G... Trinidad, âgé de 14 ans, hospitalisé dans le Service de Médecine Infantile du Professeur SOREL, salle Saint-Vincent, du 12 octobre au 13 novembre 1965.

Le début de l'affection se situe le 7 octobre par un petit syndrome infectieux avec conjonctivite, suivi le lendemain d'une éruption débutant à la face et aux membres inférieurs, mais s'étendant très rapidement, d'aspect maculo-papuleux qui va devenir très vite bulleux, intéressant tout le revêtement cutané.

Hospitalisation le 12 octobre :

— A l'entrée la température est à 38°.

— L'état général médiocre.

— Les lésions intéressent tout le revêtement cutané respectant le cuir chevelu mais atteignant aussi les muqueuses gingivo-buccales, conjonctivale, balano-prépuciale et rectale. Il s'agit d'une association de bulles prédominantes avec large décollement épidermique, surtout au niveau du cou réalisant des bulles de la grosseur d'un œuf de poule. Il coexiste un purpura pétéchial.

Au niveau de la face les bulles sont moins importantes mais la peau se décolle au moindre contact; il n'y a pas d'espace de peau saine.

Les muqueuses sont toutes intéressées :

— conjonctivite purulente très importante,

— lésions bucco-pharyngées avec éruption sanglante; lèvres œdématiées, rouges, ulcérées,

— suintement balano-prépucial,

— l'atteinte rectale est plus discrète.

L'état général du malade est assez altéré mais sans atteinte des fonctions végétatives.

L'examen clinique des différents viscères ne révèle aucune anomalie.

La formule Numération montre une leucocytose avec polynucléose.

La vitesse de sédimentation est à 28-58.

La recherche des différentes complications viscérales propres à cette affection n'a montré aucune atteinte :

— auscultation et examen radiologique du poumon normal,

— bilan rénal normal,

— bilan hépatique sans anomalie.

Les recherches dans le sens d'une étiologie virale n'ont apporté aucune satisfaction : tous les examens pratiqués sont restés négatifs à plusieurs jours d'intervalle.

Sous traitement : soins d'asepsie, antibiothérapie (oxytétracycline) et corticothérapie à forte dose, par voie intraveineuse, l'évolution a été favorable en trois semaines sans complication oculaire en particulier (des instillations pluri-quotidiennes de collyre ayant été pratiqué).

La fin de la maladie a été marquée par une desquamation surtout nette aux extrémités en doigts de gant et en chaussettes; à ce moment-là une discrète hypoprotidémie a été relevée par régime et protéolysats.

Dont syndrome de Stevens-Johnson typique pour lequel aucun facteur déclenchant n'a été retrouvé.

OBSERVATION N° 3

C... Corinne, âgée de quatre ans, hospitalisée dans le Service de Médecine Infantile du Professeur SOREL, salle Marfan à trois reprises successives :

— du 20 octobre 1965 au 6 novembre;
— du 13 novembre 1965 au 1er décembre;
— du 10 février 1966 au 22 février 1966.

1) *Première hospitalisation du 20 octobre au 6 novembre :* pour érythème scarlatiniforme fébrile :

Il s'agit d'une enfant dans les antécédents de laquelle on note, outre un souffle systolique de base découvert à l'âge de trois mois, une épilepsie traitée par phénobarbital et méphénytoine (on ne connaît pas la date de début du traitement).

— Le début de la maladie se situe le 26 octobre par : un érythème scarlatiniforme de la face qui peu à peu s'étend au tronc et aux membres, puis se généralise.

— La température est à 38°; l'enfant se plaint d'arthralgies diffuses prédominant au cou de pied gauche, d'où un traitement par pénicilline et hospitalisation le 29 :

— A l'entrée l'état général est altéré, on note un érythème scarlatiniforme de la face et des membres inférieurs, pas d'énanthème.
— On prescrit un traitement par pénicilline, on arrête la méphénytoine, on poursuit le phénobarbital.
— Le diagnostic d'infection virale ou de mégalérythème épidémique est porté.

L'enfant sort le 6 novembre avec pour traitement de sa comitialité : phénobarbital et éthosuccimide.

2) *Deuxième hospitalisation le 13 novembre :* soit sept jours après sa sortie pour méningite lymphocytaire :

— Les examens de laboratoire alors pratiqués sont en faveur d'une mononucléose infectieuse : cellules hyperbasophiles à la formule numération et réaction de Paul et Bunnel positive.
— Toutefois une recherche d'anticorps antipolio devait revenir positive pour le poliovirus 3.
— L'enfant est traitée par pénicilline, tifomycine, et corticoïde et laissée sous phénobarbital et éthosuccimide.

Elle sort le 1er décembre 1965.

3) *Troisième hospitalisation le 10 février 1966 :*

L'enfant entre à nouveau dans le Service pour érythème scarlatiniforme avec température à 38°5.

A l'entrée on note un érythème rouge violacé, localisé aux joues, respectant front, nez, menton et le reste du corps.

Le lendemain apparition d'une conjonctivite avec écoulement au niveau de l'œil droit (dont la culture a montré la présence de staphylocoque doré pathogène).

— Il n'y a pas d'autre lésion muqueuse.
— L'examen somatique est normal.
— On note une légère éosinophilie sanguine.
— L'interrogatoire apprend alors que l'enfant avait pris la veille de son hospitalisation un demi comprimé de méphénytoine.
— A titre d'essai on donne à l'enfant un quart de comprimé

de méphénytoine qui provoque dans les heures qui suivent une réapparition de l'exanthème.

L'enfant sort le 22 février avec phénobarbital et éthosuccimide.

Il s'agissait donc d'une forme mineure de Stevens-Johnson, probablement provoquée par la méphénytoine.

OBSERVATION N° 4

R... Dominique, âgé de deux ans, hospitalisé dans le Service du Professeur SOREL, salle Marfan à deux reprises :

1) *Première hospitalisation du 18 novembre 1965 au 6 décembre.*

Il s'agissait d'un enfant qui dans le mois précédant son hospitalisation avait présenté deux angines successives et des troubles gastro-intestinaux, nécessitant une hospitalisation à l'hôpital de Foix.

L'enfant avait donc déjà eu plusieurs antibiotiques dont : pénicilline, streptomycine, tifomycine, kanamycine, novobiocine et des corticoïdes.

Le 17 novembre 65 : la température est à 40°, le medecin consulté constate un rash scarlatiniforme, une verge œdématiée, prescrit le traitement suivant : propionyl-érythromycine, phénobarbital; et le fait hospitaliser.

— A l'entrée, la température est à 40°, la gorge est rouge avec des points blancs, il existe un rash scarlatiniforme.

— On le traite par pénicilline, phénergan, puis Sulfaméthoxypiridazine du 22 au 29 novembre.

L'enfant sort le 6 décembre et en raison de la persistance d'un léger état sub-fébrile et de la présence d'eschirichia coli à une uroculture le traitement de sortie est le suivant : pénicilline et sulfafurazol.

2) *Deuxième hospitalisation du 9 décembre au 11 janvier :*

En effet le lendemain de son départ, soit le 7 décembre, la température est à 39°5, on note à l'examen des râles bronchiques, une éruption qui se généralise progressivement; l'enfant est à nouveau hospitalisé le 9.

A l'entrée la température est à 39°5 il existe une éruption généralisée prédominant au tronc et à l'abdomen, avec quelques éléments bulleux à liquide clair au niveau des membres inférieurs.

De plus on note une stomatite très importante, une rhinite, une conjonctivite, l'examen met en évidence l'existence de râles bronchiques disséminés; on porte le diagnostic de syndrome de Stevens-Johnson.

Les examens complémentaires pratiqués en cours d'hospitalisation montrent : une première F. N. (10 déc.) leucocytose avec polynucléose, le 5 janvier 5 700 G. B. avec 19 % d'éosinophiles.

— Au prélèvement pharyngé : culture peu abondante de staphylocoque doré pathogène.

— Les hémocultures sont stériles.

— La recherche de virus, dans les bulles en particulier est négative.

L'enfant est traité par hydrocortisone intraveineux et antibiotiques (terramycine).

— La température revient à la normale en trois jours, cependant que l'état général s'améliore et que l'exanthème s'efface.

— L'alimentation per os ne peut être reprise qu'au bout de huit jours du fait de l'énanthème très douloureux empêchant la prise d'aliments.

— L'hydrocortisone a ensuite été remplacé par prednisolone à la dose de 15 mg/jour, en diminuant progressivement.

L'enfant est sorti le 11 janvier 1965.

Cet enfant a donc présenté un syndrome de Stevens-Johnson probablement favorisé ou déclenché par la prise de sulfamides : Sulfafurazol ou Sulfaméthoxypiridazine, ou sulfafurazol mais avec sensibilisation antérieure par sulfaméthoxypiridazine.

OBSERVATION N° 5

P... Daniel, âgé de dix ans, hospitalisé dans le Service de Médecine Infantile de M. le Professeur SOREL, salle Marfan, du 21 juillet 1967 au 7 août 1967 :

— pour éruption cutanéo-muqueuse grave avec retentissement sur l'état général (température à 40°) et photopholie avec écoulement oculaire.

Il s'agissait d'un enfant dans les antécédents duquel on notait l'existence d'une toxoplasmose avec lésions oculaires à type de chorriorétinite, vérifiée biologiquement et pour laquelle l'enfant était traité depuis peu (probablement moins d'un mois) par un sulfamide (sulfaméthoxydiazine).

Le début de la maladie le 20 juillet est marqué par une photophobie intense avec écoulement oculaire.

Le lendemain 21, les paupières sont œdématiées et collées par les sécrétions. L'enfant est hospitalisé.

A l'entrée dans le Service le 21 juillet :

— L'enfant se plaint de douleurs oculaires, d'un prurit intense, généralisé ayant entraîné des lésions de grattage.

— On note des difficultés à déglutir, des douleurs mictionnelles.

— La température est à 39°.

— Il existe un érythème maculo-papuleux généralisé à tout le corps, avec apparition secondaire de vésicules au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds.

— L'atteinte muqueuse est très importante :

— conjonctivale surtout avec écoulement purulent et œdème des paupières,

— bucco-pharyngée avec stomatite intense rendant l'alimentation impossible,

— urèthrite.

— On porte le diagnostic d'ectodermose érosive pluriorificielle.

Un traitement est institué, corticoïdes et antibiotiques (tétracycline et tifomycine) intraveineux tout d'abord pendant six jours. L'amélioration est nette, et traitement et alimentation par voie orale sont possibles à partir du 1er août.

Les examens biologiques ne montrent pas d'élément en faveur d'un épisode viral (leucocytose avec polynucléose à la formule Numération). Prélèvement pharyngé et culot sont normaux. Les hémocultures stériles. Seule une albuminurie à l'état de trace dans les urines.

Donc syndrome de Stevens-Johnson avec pour facteur déclenchant le sulfaméthoxydiazine.

OBSERVATION N° 6

D. S... Christine, âgée de vingt-deux mois, hospitalisée dans le Service de Médecine Infantile du Professeur SOREL, salle Saint-Vincent, du 28 octobre au 7 novembre 1967.

Il s'agit d'une enfant sans antécédent notable dont l'hospitalisation a été motivée par la survenue d'un syndrome de Stevens-Johnson ayant débuté le 28/10 par une éruption bulleuse des membres inférieurs et du visage. L'interrogatoire apprenait que l'enfant avait absorbé dans les quinze jours précédents du sulfaméthoxypyridazine pour une angine.

Lors de son admission le 28 :

— L'éruption est caractéristique par son polymorphisme, elle siège surtout au visage et aux quatre membres, plus discrète au niveau du thorax et de l'abdomen.

— Les éléments bulleux sont localisés au niveau de la jambe gauche et des deux genoux.

— L'atteinte muqueuse intéresse surtout la bouche qui est le siège d'une stomatite hémorragique et le nez.

— L'examen des différents viscères ne retrouve aucun foyer infectieux.

— La radiographie pulmonaire ne retrouve aucune image pleuro-parenchymateuse.

— L'état général est assez bon, la température normale.

— Du point de vue biologique, l'hémogramme est normal de même que le bilan rénal, les protides sont à 63 g/litre.

Sous traitement intraveineux pendant six jours (pénicilline et corticoïdes), l'évolution est favorable; il n'y a pas de complication pulmonaire ni hépatique et pas d'hypoprotidémie à la guérison.

— La desquamation s'est faite sans incident.

Il s'agissait donc d'un syndrome de Stevens-Johnson typique favorisé ou provoqué par le sulfaméthoxypyridazine.

OBSERVATION N° 7

E... Anne, âgée de treize ans et demi, hospitalisée dans le Service de Médecine Infantile du Professeur SOREL, salle Saint-Vincent, du 2 novembre 1967 au 18 novembre, pour érythème bulleux disséminé.

On note dans les antécédents immédiats de cette enfant une bronchite traitée par un sulfamide : le sulfaméthoxydiazine. Dans les 9 à 10 jours après la prise de ce médicament apparition d'un érythème en lunette autour des yeux. Cet érythème gagne la poitrine et le dos, l'éruption devient bulleuse, malgré un traitement par corticoïdes et antihistaminique. L'hospitalisation est donc décidée le 2 novembre.

A l'entrée dans le Service :

— l'état général est assez bon,

— la température à 39°,

— l'éruption est constituée d'un érythème polymorphe disséminé sur tout le corps, confluent au niveau de la face, avec présence de bulles de diamètre variable au niveau des membres.

— L'atteinte muqueuse est importante :

— la stomatite interdit toute prise par voie buccale, on note de plus une conjonctivite intense, une rhinite, une anite, une vulvite nécessitant des soins locaux.

— Le reste du bilan clinique est normal.

— On porte le diagnostic de syndrome de Stevens-Johnson favorisé par la prise de sulfamides.

— Par ailleurs le bilan biologique est sensiblement normal :

— la vitesse de sédimentation est à 11-27,

— à la formule numération légère leucocytose à polynucléose,

— on note une albuminurie passagère à 0,50 g.

L'enfant est mis sous perfusion avec apport protéique important, pénicilline intraveineuse et corticoïdes.

— Devant l'amélioration clinique et biologique, l'enfant sort le 18 novembre.

Il s'agissait donc d'un syndrome de Stevens-Johnson déclenché par la sulfaméthoxydiazine.

OBSERVATION N° 8

M... Michel, âgé de dix ans, hospitalisé salle Marfan, du 22 mai au 24 juin 1968, pour varicelle géante.

Le début de la maladie a lieu le 20 mai 68, par un érythème du corps et du visage, température à 38°.

Le lendemain on note un epistaxis, une éruption disséminée avec apparition de vésicules, la température persiste à 38°.

Le 22 étant donné l'aggravation : apparition de bulles confluentes, l'enfant est hospitalisé.

Il s'agit d'un enfant sans antécédents particuliers, mais qui aurait reçu peu de temps auparavant du sirop de sulfadiméthoxine (la dose et la date de début du traitement ne sont pas connues).

A l'entrée à l'hôpital le 22 mai :

— la température est à 39° 5,

— il existe un érythème polymorphe et bulleux : l'éruption est disséminée à tout le corps,

— les vésicules sont de taille variable, parfois confluentes, entourées d'un halo rouge.

— L'atteinte muqueuse est très importante avec stomatite considérable empêchant l'alimentation par voie orale :

— une conjonctivite intense avec écoulement nécessitant des soins locaux particuliers,

— rhinite, urèthrite, anite (la défécation et la miction sont douloureuses).

— L'examen somatique ne montre pas d'atteinte viscérale : pulmonaire, urinaire ou hépatique.

— On porte le diagnostic de syndrome de Stevens-Johnson.

Un traitement par corticothérapie et antibiothérapie est institué d'abord par voie intraveineuse sous forme d'hydroxycorticostérone (125 mg pendant 7 jours) et de pénicilline (4 M.).

On y adjoint des soins locaux identiques à ceux donnés aux brûlés.

La reprise de l'alimentation n'est possible qu'au bout de huit jours.

L'évolution est favorable, la desquamation débute sept jours après.

Les examens bactériologiques montraient :

— au prélèvement pharyngé : flore banale,

— réaction de Paul et Bunnel négative (pratiquée en raison d'une monocytose à la F. N.).

— au prélèvement de liquide de bulles : culture très peu abondante de staphylocoque doré pathogène.

— la recherche de virus est négative pour les adénovirus; mais forte probabilité d'infection à virus para influenzae.

Donc syndrome de Stevens-Johnson probablement induit par la sulfadiméthoxine.

OBSERVATION N° 9

A... Frédéric, âgé de dix mois, hospitalisé dans le Service de Médecine Infantile du Professeur SOREL, salle Marfan, du 20 au 29 janvier 1969, pour hyperthermie et éruption généralisée.

La maladie a débuté le 18 au soir par une température à 39°5.

— Le médecin appelé prescrit des suppositoires d'acide acétyl-salicylique.

— Le lendemain la température persiste à 40°. On note deux selles avec filet de sang; le médecin prescrit alors de la tifomycine.

Le 20 apparition d'une éruption généralisée avec éléments bulleux, la température est à 40° et l'hospitalisation est décidée le 20 au soir.

A l'entrée :

- la température est à 39°,
- l'éruption est très importante, disséminée sur tout le corps, groupant des éléments typiques d'érythème polymorphe et des éléments bulleux notamment au niveau des orifices anal et buccal, ainsi qu'au niveau de la paume des mains et plante des pieds,
- il existe une stomatite importante mais pas de conjonctivite,
- on porte le diagnostic de syndrome de Stevens-Johnson.

Un traitement est institué :

- corticothérapie par voie intraveineuse (Méthyl prednisolone),
- pénicilline 2 millions,
- virustat (6 comprimés).

L'amélioration est rapide : au bout de 4 jours les éléments sont passés à un stade de dessication. L'alimentation peut être reprise normalement.

Les examens complémentaires ne montrent rien de particulier.

Donc syndrome de Stevens-Johnson ayant été favorisé soit par la prise d'aspirine, soit par la tifomycine.

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

Nous pouvons voir que sur neuf observations :

— Huit sont des syndromes de Stevens-Johnson typiques.

L'observation n° 3 représentant plutôt une forme mineure de ce syndrome, puisqu'il n'y a qu'une seule atteinte muqueuse (conjonctivite); l'ectodermose érosive pluriorificielle se définissant par une atteinte de deux ou plusieurs muqueuses.

— Sur les 9 observations, 6 sont survenues chez des enfants de sexe masculin.

— 8 sont survenues après agents thérapeutiques :

- dont 5 après sulfamides

Sulfaméthoxypyridazine (obs. n° 4 et 6).
Sulfaméthoxydiazine (obs. n° 5 et 7).
Sulfadiméthoxine (obs n° 8).

- 2 après anticonvulsivants

Diphénylhydantoine (obs. n° 1).
Méphénitoine (obs. n° 3).

- 1 après soit : Acide Acétyl salicilique,
  soit : Tifomycine (obs. n° 9).

— La seule observation pour laquelle on n'a retrouvé aucune étiologie médicamenteuse (observation n° 2), a eu des recherches virales complètes : réactions sérologiques des Adéno-virus, Herpès-virus, Ornithose-Psittacose, Coxsackie, Oreillons, Rickettsies, Agglutinines froides, se sont avérées toutes négatives. Le seul élément positif a été la présence d'un taux élevé pour les trois types de Polio-virus : le problème reste posé, vaccination ou infection par un polio-virus et réaction croisée ?

CONCLUSION

Nous avons essayé d'envisager les différents problèmes nosologiques et étiologiques posés par l'ectodermose érosive pluriorificielle.

Dans une première partie, l'étude clinique de ce syndrome nous montre une affection associant :

— à une éruption cutanée diffuse, polymorphe et bulleuse,
— une atteinte simultanée de plusieurs muqueuses,
— des signes généraux sévères.

Dans une deuxième partie, nous envisageons les arguments cliniques et histologiques permettant de rapprocher le syndrome de Stevens-Johnson

— de l'érythème polymorphe, d'une part,
— du syndrome de Lyell, d'autre part.

et d'en faire des maladies identiques, mais d'intensité différente :

— Erythème polymorphe avec atteinte cutanée, étant le stade I.
— Erythème polymorphe avec atteinte muqueuse et signes généraux, étant le satde 2.
— Le syndrome de Stevens-Johnson ,le stade 3.
— Le syndrome de Lyell, le stade 4.

Les problèmes étiologiques posés par ce syndrome représentent l'étude de la troisième partie.

Après avoir considéré tout d'abord les facteurs favorisant l'éclosion de ce syndrome, qu'ils soient médicamenteux ou infectieux, nous envisageons les deux possibilités étiologiques actuelles :

— Ectodermose érosive plurioficielle-syndrome d'hypersensibilité,
— Ectodermose érosive pluriorificielle-maladie infectieuse autonome.

La quatrième partie est faite de l'exposé de nos observations personnelles

Vu et permis d'imprimer : à Toulouse, le 5 Juin 1969
Pour le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
Vu : *Le Président de Thèse,*
G. RICHARD.
Vu : *Le Doyen*
G. LAZORTHES.

Bibliographie

concernant le syndrome de Stevens-Johnson

Références princeps :

1. Rendu (R.) : Sur un syndrome caractérisé par l'inflammation simultanée de toutes les muqueuses externes (conjonctivale, nasale, linguale, bucco-pharyngée, anale et balano-prépuciale) coexistant avec une éruption varicelliforme, puis purpurique des quatre membres. Communication à la réunion médico-chirurgicale de la quatrième armée à Amiens, 12 mai 1916. *Journal des Praticiens*, 1916, 22, 351.
2. Fiessinger (N.) et Rendu (R.) : Sur un syndrome caractérisé par l'inflammation simultanée de toutes les muqueuses externes coexistant avec une éruption vésiculeuse des quatre membres, non douloureuse et non récidivante. *Paris Méd.*, 1917, 25, 54.
3. Stevens (A. M.) et Johnson (F. C.) : A new eruptive fever associated with stomatitis and ophtalmia. *Amer. J. Dis. Child.*, 1922, 24, 526.

4. Achard, Rarivo (L.) : A propos d'un cas d'ectodermose erosive pluriorificielle : syndrome de Stevens-Johnson. *Am. Od. Stom.*, 1968, 25.
5. Bariéty (M.), Poulet (J.) et Choubrac (P.), Touraine (R.) et Bourdarias : L'ectodermose érosive pluriorificille de Fiessinger-Rendu. *Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hop. de Paris*, séance du 30 nov. 62.
6. Bazex (A.), Salvador (R.) Dupré (A.), Parant (M.) et Mme Christol (B.) : Maladie de Lyell. Les rapports avec la maladie de Stevens-Johnson. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1962, 1, 106.
7. Bazex (A.), Dupré (A.), Bec (P.) et Mme Christol (B.) : Séquelles cutanées et oculaires d'un syndrome de Lyell (ou de Stevens-Johnson ?). *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1966, 2, 192.
8. Bernard (R.), Vincent (P.), Gerbier (C.) : L'ectodermose érosive pluriorificielle de Fiessinger-Rendu ou syndrome de Stevens-Johnson. *Annales de Ped.*, 1956, 4, 605.
9. Bianchine (J. R.) et coll. : Les médicaments en tant que facteurs étiologiques dans le syndrome de *Stevens-Johnson. Amer. J. of Med.*, 1968, 3, 390.
10. Bonche (H.), Maitre (P.), Petitjean (R.) et Lagabrielle (B.) : Un cas de syndrome de Stevens-Johnson avec manifestations pulmonaires, enquête étiologique. *Lyon Médical*, 1957.
11. Broadbent (A.) : Syndrome de Stevens-Johnson disease presenting with pneumothorax. *Rocky Mountain Med. Journ.*, 1964.
12. Bureau (Y.), Barrière (H.), Litoux (P.), Mme Bureau (B.), Albert (M. M.) : Syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell ? *Bull. Soc. Franç. Dermat. Syph.*, 1966, 73, 83.
13. Carroll (O. M.), Bryan (P. A.), Robinson (R. J.) : Stevens-Johnson syndrome associated with long acting sulfonamides. *J.A.M.A. Feb.* 21, 1966, 8, 691.
14. Claxton (R. G.) : A review of 31 cases of Stevens-Johnson syndrome. *Med. J. Aust.*, 1963, 1, 963.

15. Chassagne (P.) : Les accidents de la chimiothérapie chez l'enfant. 19e *Congrès de l'ASS. Ped. Langue Française.* Paris, 1963, 3, 401.
16. Coursin (D. B.) : Stevens-Jonhson syndrome non spécific parasensitivity réaction ?. *J.A.M.A.*, 1966, 2.
17. Degos : In dermatologie Flammarion. *Ectodremose érosive pluriorificielle*, 1002.
18. Gaillar (L.), Delphin (D.) et Cornu (P.) : La sulfaméthoxypyridazine en Med. Inf. *Pédiatrie*, 1960, 15, 563.
19. Garnier (G.) : Les abus et les dangers de la sulfamidothérapie locale. *Presse Med.*, 1948, 70, 1437.
20. Foy (H. M.), Kenny (G. E.) et Koler (J.) : Mycoplasma Pneumoniae dans le syndrome de Stevens-Johnson. *Lancet*, 1966, 2, 550.
21. Friedmann (E.) et Pathe (G.) : Le syndrome de Stevens-Johnson n'est qu'une gorme grave de l'étythème polymorphe. *Ann. Dermat. et Syph.*, 1953, 80, 132.
22. Gervais (P.) : Chronique des centres d'informations toxicologiques. Eruptions médicamenteuses graves. *Immex*, 1967, 4, 609.
23. Gimandes (G. J.) : Eruptive fever with stomatitis and ophtalmia, atypical erythema exsudativum multiforme (Stevens-Johnson). *Ann. J. Dis. Child.*, 1935, 49, 1148.
24. Graciansky (P. de) : Erythème polymorphe, ectodermose pluriorificielle. *Revue du praticien*, sept. 64.
25. Jausion (H.) et Diot : Sur les rapports de l'ectodermose érosive pluriorificielle de Fiessinger Wolf et Thèvenard avec l'hydroa vésiculeux de Bazin. *Ann. Dermat. et Syph.*, 1925, 6, 440.
26. Jensen (S.) : A case of Stevens-Johnson 's syndrome following antiépileptic médication. *Acta ophtalmologica*, 1967, 45.
27. Jordan (P.), Burkhardt (R.) et Nasemann (T.) : Le syndrome de Stevens-Johnson un cas clinique. Essai d'explication sur l'étiologie. Rapport avec les maladies à virus. *Arch. Franç. de Dermato.*, 1957.
28. Kotz et coll. : Stevens-Johnson syndrome. Report of a case associated with culturally proven a mycoplasma pneumoniae infection. *J. A. M. A.*, Feb., 1967, 199.
29. Larribaud (J.) et coll. : A propos de 14 observations d'ectodermose érosive pluriorificielle. *Soc. Med. Mil. Franç.*, séance du 11 avril 1963.
30. Lindsay (D. G.), Prina (D.), Bischoff (A.) et Becker (S. W.) : Cutaneous reactions due to sulfamethoxypyridazine. *Arch. Dermat.*, 1958, 78, 299.
31. Merklen (F. P.), Galistin (P.) : Recherches virologiques dans un cas de nécrolyse ectodermique bulleuse (ectodermose érosive pluriorificielle avec syndrome de Lyell). *Revue de Path. comparée*, 1967, 67, 27.
32. Préjean (L. D.) : Contribution à l'étude du syndrome de Stevens-Johnson. *Thèse*, Paris, 1963.
33. Robinson (H.) et Mc Crumb (F.) : Comparative analysis of the mucocutaneous-ocular syndromes. *Arch. Dermat. and Syph.*, 1950, 61, 539.
34. Schmidt (M.) : Isolation of herpès virus from blesters of a patient with Stevens-Johnson syndrome. *Acta derm. Ven.*, 1961, 41, 53.

35. Sieber (M. O. F.) et coll. : Stevens-Johnson syndrome associated with mycoplasma pneumoniae infection. *J. A. M. A.*, 1967, 1, 79.
36. Sorel (R.), Dalous (A.), Parant (M.), Mme Salanova (J.), Bezy (P.) : L'ectodermose pluriorificielle (syndrome de Stevens-Johnson). *Ann. Ped. Réunion de Toulouse*, du 20 mars 1966.
37. Strôm (J.) : Febrile Mucocutaneous syndromes (ectodermosis erosiva pluriorificialis, Etevens-Johnson's syndrome, etc.) in adénovirus infections. *Acta derm. Venereal.*, 1967, 45, 281.
38. Thabaut (A.), Jauneau (A.) et Thoret (Y.) : A propos de 6 cas d'ectodermose érosive pluriorificielle, recherches étiologiques. *Soc. Med. des Hôpitaux de Paris*, 8, 709.
39. Thiers (H.), Colomb (P.) et Moulin (G.) : Les complications encéphalo-méningées de l'érythème polymorphe et de l'ectodermose érosive pluriorificielle. *Rev. Lyonnaise Méd.*, 1957, 6, 612.
40. Verdaguer (S.), Garnung (H.) et Larribet (P.) : Ect. pluri. orific. (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell) et virus A.P.C. *J. Med. Bordeaux*, 1964, 141, 395.

Bibliographie concernant l'Erythème polymorphe

41. Ashby (D. W) et Lazar (Th.) : Erythema multiforme exsudativum major (Stevens-Johnson syndrome). *Lancet*, 1951, 1, 1091.
42. Bazin (J. C.) et Henocq (E.) : Le rôle des hypersensibilités virales et bactériennes dans l'érythème polymorphe à propos de quelques cas. *La revue de Médecine*, mai 1967.
43. Billow (B. W) et Lowen (H. L.) : Erythema multiforme exsudativum (study of 15 cases). *Arch. Int. Med.*, 1952, 90, 310.
44. Cohlen (S. Q.) : Erythema multiforme exsudativum associated with the use of sulfamethoxypyridazine. *J. A. M. A.*, 1960, 173, 799.
45. Degos : *In der*matologie, Flammarion, p. 409 et 255.
46. Forester (D. W.) et Scott (L. V.) : Isolation of herpes simplex virus from a patient with erythema multiforme exsudativum (syndrome de Stevens-Johnson). *New England J. Med.*, 1958, 259, 473.
47. Ganer (R. C.), Delphin (D.) et Cornu (P.) : La sulfamethoxypyridazine en Médecine Infantile. *Pédiatrie*, 1959, 201, 1173.
48. Ito (K.) : Vergleichende histipathologishe studien über den akuten und den chronisch typ von muko-kutaneo-okularen syndromen und erythema multiforme. *Derm. Wchnschr*, 1959, 140, 1052.
49. Manganetti (G.) : Erithema exsudativo multiforme lieve e grave (giorm. clin. med., bologne, 1958, 39, 1327.
50. Mehta (S. R.), Krishnakumar (K.) and Gupta (M. L.) : Hodgkin's Disease with nephrotic syndrome and erythema multiforme. *Journ. Ind. Med. Ass.*, 1967, 48.

51. Morgan (H. R.) et Finland (M.) : Isolation of herpes virus from case of atypical pneumonia and erythema. *Ann. J. M. Sc.*, 1949, 217, 92.
52. O'Connor (F. M.) : Erythema multiforme exsudativum (Stevens-Johnson syndrome). *Arch. Dermat.*, 1958, 77, 532.
53. Pandi (D. N.) : Herpetic erythema multiforme. *Brit. Med. J.*, 1964, 746.
54. Pohjola (J.) and Horsmanheimo (A.) : Keratitis Sicca after erythema exsudativum multiforme caused by PAS. *Acta* ophtalmologica, 1966, 44.
55. Raza (M.), Freeman (D. M. L.) : Erythema multiforme exsudativum major following herpes zoster. *The Brit. Journ.* of *Clinical Practice*, 1967, 4, 207.
56. Scott (T. F.) : Hypersensitivity syndromes. Erythema multiforme, erythema nodosum, urticaria. *Pediat. Clin. North. Amer.*, 1956, 3.
57. Shelley (W. B.) : Virus de l'herpès simplex comme cause de l'érythème polymorphe. *J. Amer Med. Ass.*, 1967, 201, 153.
58. Soltz-Szots (J.) : Nachweiss des herpes simplex virus aus efflorescensen eines alles von erythema exsudativum multiforme, *zeitsfthaut u geschl keinten*, 1963 34, 25.
59. Stephen (V. von) : Uber arzne imittelaxantheme in kindesalter. *Dish Med.* Wschr, 1960, 85, 1731.
60. Turpin et Coll. : Erythème polymorphe et infections à rhéovirus. *Ann. Péd.* 1967, 1, 36.
61 Vic-Dupont, Meyer (J.) : L'érythème polymorphe. *Concours Méd.* 1965, 87, 5849.
62. Washington (J.-L.), Fowler (R.-E.-L.), Guarino (G.-J.) : Erythema multiforme in a premature infant associated with sepsis due to pseudomonas. *Pediatrics* 1967, 39, 120.
63. X... : Dermatoses bulleuses. *Cahier bicolore* 45, Mai 1967.
64. Yasui (R.-S.) : Erythema multiforme. *J. Amer Med. Ass.* 1962. 179, 387.

Bibliographie concernant le syndrome de Lyell

— *Observations princeps :*

65. Lyell (A.) : Toxic épidermal nécrolysis : an éruption ressembling scalding of the skin. *Brit. J. Dermat.* 1956, 68, 355.
66. Bazex (A.), Salvador (R.), Dupré (A), Parant (M.), M. Christol (B.) : Maladie de Lyell. Les rapports avec la maladie de Stevens-Johnson. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.* 1962, 1, 106.
66. Bazex (A.), Dupré (A.), Bec (P.) et M. Christol (B.) : Séquelles cutanées et oculaires d'un syndrome de Lyell (ou de Stevens-Johnson ?). *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.* 1966, 73, 192.
68. Beyer (P.) et Coll. : Syndrome de Lyell (toxic epidermal necrolysis). A propos d'une observation avec agranulocytose chez un enfant de 7 ans. *La Presse Médicale* 1962, 18, 902.
60. Bethune (G. de) et Van Noyen (G.) : La nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) chez l'enfant. *Acta paediatrica Belgica* 1964, 18.
70. Bureau (Y.), Barrière (H.), Charpentier (G.) : L'écrolyse épidermique (syndrome de Lyell) est-elle due à une allergie médicamenteuse ? *Revue Française d'Allergie* 1961, 1, 183.

70. Chassagne (P.) : Les accidents de la chimiothérapie chez l'enfant. XIX[e] Congrès de l'Assoc. Péd. Langue Française, Paris 1963, *L'expansion Ed.*, Tome 3, 401.
71. Chassagne (P.) et Devaux (J.-P.) : Un accident grave de la chimiothérapie et notamment de la sulfamidothérapie à action prolongée : la nécrolyse épidermique aiguë. *Thérapie* 1966, 21, 233.
72. Debré (R.), Lamy (M.) et Lamotte (M.) : Une érythrodermie avec épidermolyse chez un enfant de 12 ans. *Bull. Soc. Péd.* Paris 1939, 37, 231.
73. Debré (R.), Lamy (M.) et Lamotte (M.) : L'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. *Presse Médicale* 1963, 71, 509.
74. Delacrétaz (J.) : Nécrolyse épidermique toxique (Syndome de Lyell) chez une fillett d 11 ans. *Arch. Belg. Derm. Syph.* 1962, 18.
75. Degos : Indermatologie Flammarion. Toxidermies bulleuses. *Toxic epidermal nécrolysis*, 398.
76. Dugois (P.), Mazaire (Y.) et Gagnaire (J.) : Purpura et syndrome de Lyell par un sulfamide retard. *Bull. Soc. Franç. Dermat* 1961, 68, 263.
78. Garnier (G.): Syndrome de Lyell. *Presse Médicale* 1962, 70, 1437.
79. Gerbeaux (J.), Baculard (A.) : Accidents allergiques et purpura consécutifs à l'administration de sulfaméthoxypyridazine. *Arch. Franç. Péd.* 1959, 16, 1231
80. Gervais (P.) : Chronique des centres d'informations toxicologiques. Eruptions médicamenteuses graves. Maladie de Lyell. *Immex* Juin 1967, 609.
81. Huriez (Cl.), Desnons (F.), Sagache et M. Bombart (M.) : Guérison par antibio-corticothérapie d'un syndrome de Lyell, observé au cours d'une néphrose lipoïdique. *Bull. Soc. Derm. et Syph.* 1963, 70, 546.
82. Jarkowski (T.-L.), Martiner (E.-E.) : Fatal réaction to sulfadiméthoxine. *Amer Journ. Dis. Child* 1962, 104, 669.
83 Jefferson (J.-J.) : Lyll's toxic epidermal nécrolysis : A staphilococcal aetiology ? *Brit. Med J.* 1967, 2, 802.
84. Kowney (E.) et Coll. : The scaleed skin syndrome in small children. *Arch Derm.* 1967, 95, 359.
85. Lyell (A.) : A review of toxic epidermal nécrolysis in Britain *Brit. Journ. Derm.* 1967, 79, 662.
86. Maher-Lougham (G.), Tullis (D.) : Severe hypersensitivity to sulfamethoxypyridazine. *Lancet* 1960, 1, 202.
87. Martin-Beare : Manifestations du « toxic epidermal necrolysis ». *Revue Lyonnaise de Méd.* 1963, 12, 5.
88. Merklen (F.-P.) et Galistin (P.) : Recherches virologiques dans un cas nécrolyse ectodermique bulluse (ectodermose érosive pluriorificielle) avec syndrome de Lyell. *Revue Pathologie Comparée* 1967, 67, 27.
89. Monckton (P.-W.) : Toxic epidermal nécrolysis caused by skin hypersensitivity to monosulfiram. *Brit. Med. J.* 1968, 1, 623.
90. Montastier (M.-A.) : Syndrome de Lyell après pénicillinothérapie; existence d'une sensibilisation antérieure à la pénicilline. *Bull Soc. Derm et Syph.* 1964, 71, 666.
92. X... : The scalded skin syndrome. *Jama* 200, 1967, 547.
93. X... : Les dermatoses bulleuses. *Cahier bicolore* 1967, 45, 8.